

Title	カルバペネム系抗菌薬ドリペネムの Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 理論に基づい た投与設計及び薬物動態予測に関する研究(Abstract_要旨)
Author(s)	松尾, 裕美子
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2020-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.r13334
Right	https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.10.014
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（薬科学）	氏 名	松尾 裕美子
論文題目	カルバペネム系抗菌薬ドリペネムのPharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 理論に基づいた投与設計及び薬物動態予測に関する研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>医薬品開発及び薬物治療において、薬物動態(PK)あるいは薬力学(PD)に関する数学的・統計学的・生理学的モデルを構築し、更に構築したモデルに基づくシミュレーションを駆使して、病態や薬物治療への理解及び臨床試験・治療成績予測に貢献するModeling & Simulationの手法が活用されている。抗菌薬は、感染部位あるいは血中でのPKと、細菌の薬物感受性が薬効発現の決定要因になると考えられることから、PK/PD理論に基づいた非臨床試験成績の臨床への応用が理論的に説明しやすい。耐性菌出現リスクを持つ抗菌薬においては適切な投与設計が極めて重要であり、これら手法を用いた用法・用量の検討は、適正使用及び最適な臨床試験実施に重要な情報となる。</p> <p>βラクタム系(カルバペネム系)抗菌薬ドリペネム(DRPM)は好気性グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、中等症から重症の各種領域感染症に使用されている。日本においては、成人適応承認取得後、非盲検での小児臨床試験が実施され小児使用及び化膿性髄膜炎の適応が承認された。但し、小児試験での低年齢層への投与経験は少なく、添付文書において、低出生体重児・新生児に対する安全性は確立していないことが使用上の注意として記載されている。</p> <p>申請者は、DRPMの成人及び小児での母集団薬物動態(PPK)解析及びPK/PD理論に基づいたシミュレーションによる適正用法・用量の評価を行った。また、小児抗菌薬開発計画に際して、臨床試験デザインの設定や用法・用量の評価・考察スキームの考案を目的として、DRPMの小児におけるPK予測及びPK/PD理論に基づいた用法・用量の評価を行った。以下に得た知見を示す。</p> <p>第I章 成人における母集団薬物動態解析及び腎機能に基づく用量調節</p> <p>成人対象臨床試験の統合データでのPPK解析により、腎機能マーカーがDRPMのPKに対する最も重要な変動要因であり、影響は小さいものの年齢も変動要因であることが示された。また、感染症罹患による大きなPKの変化はないことが示された。PK/PD理論に基づくシミュレーションにより、添付文書で推奨されている腎機能障害程度別の用法・用量について評価したところ、いずれの腎機能障害程度においても有効性が期待できる薬物曝露が得られることを確認した。</p> <p>第II章 成人データに基づく小児での投与量予測</p> <p>小児領域で臨床試験を開始するにあたり、成人でのPK情報を利用した小児PK予測とそれに基づく用法・用量設定を試みた。小児臨床試験で得られた血漿中濃度実測値との比較により、本手法により小児PKが精度良く予測できたことを確認した。同試験において、DRPMは小児感染症に対して臨床的に有効であり、新たな安全性の懸念も認められなかったことから、用法・用量選択が適切であったことが示唆された。</p>			

第III章 小児における母集団薬物動態解析及び用法・用量評価

小児臨床試験での薬物濃度データに基づくPPK解析及びシミュレーションにより，小児用法・用量の考察を行った．2か月以上の小児では，体重がPKの主な変動要因であり，影響は小さいものの性別も変動要因となることが示された．シミュレーションの結果，小児承認用量である20 mg/kgを1日3回投与することにより，同程度の曝露量が得られること，DRPMの対象となる小児感染症の主要原因菌に対して適切な $\%T > MIC$ (血漿中濃度が最小発育阻止濃度を超える時間の投与間隔時間に対する割合)を得られることが示された．

第IV章 新生児及び乳児における投与量の検討

成人及び3か月以上の小児での有効性・安全性・PKに関する知見に基づいて，海外乳児・新生児でのPKデータを利用したPPK解析及びシミュレーションにより，3か月未満の乳児・新生児での用法・用量について検討した．PPK解析において，生後日数及び在胎週数をモデルに組み込むことでPKを適切に説明できることが示された．また，他の β ラクタム系抗菌薬及びDRPMの成人でのPK成績を参考として，DRPMの脳脊髄液(CSF)中濃度推移予測モデルを構築し，予測CSF中濃度に基づき，化膿性髄膜炎への投与量について考察した．

以上，申請者はDRPMの年齢別患者集団でのPK評価及び小児におけるPK予測及びPK/PD理論に基づいた用法・用量の評価を行った．本研究で構築したDRPMの成人，小児，乳児・新生児の年齢別患者集団でのPPKモデル及びシミュレーションによる検討結果は，感染症治療におけるDRPMの適正使用に有用な情報を与えるものと考ええる．また本研究でDRPMに適用した小児PK予測，並びにCSF中濃度予測を利用したPK/PD理論に基づいたシミュレーションによる小児用法・用量予測の手法は，抗菌薬の小児開発における用量選択を含む臨床試験デザインの設定に有用な方法である．

(論文審査の結果の要旨)

松尾裕美子氏は、 β ラクタム系抗菌薬であるドリペネムの年齢別患者集団でのPK評価及び小児におけるPK予測及びPK/PD理論に基づいた用法・用量の評価を行った。本研究で示したドリペネムの成人、小児、乳児・新生児の年齢別患者集団での母集団薬物動態モデル・シミュレーションによる検討結果は、感染症治療におけるドリペネムの適正使用に極めて有用な情報を与えるものである。また、松尾氏が導き出したドリペネムに適用した小児PK予測、および、CSF中濃度予測を利用したPK/PD理論に基づいたシミュレーションによる小児用法・用量予測の手法は、抗菌薬の小児開発における用量選択を含む臨床試験デザインの設定に適応できる有用な方法であると評価される。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年1月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降